Über die spezifische Behandlung der Tuberkulose.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Paul Webering, approb. Arzt
aus Lüchow i. Hann.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Göttingen.
Druck der Universitäts-Buchdruckerei von E. A. Huth.
1920.

Der medizinischen Fakultät der Universität Göttingen
vorgelegt am 1. III. 19.

Referent: Herr Prof. Dr. Bruns.
Korreferent: Herr Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Hirsch.

Die Drucklegung ist seitens der Fakultät genehmigt.

Während die hygienisch-diätische Behandlung durch eine Kräftigung des Gesamtorganismus die Tuberkulose zu heilen sucht, greift die spezifische Therapie den Krankheitsherd direkt an, sei es daß sie dem Kranken im Tierkörper gebildete Schutzstoffe zuführt — passive Immunisierung —, oder daß sie dem tuberkulösen Organismus selbst durch Einverleibung von Bakterien oder Bakterienprodukten zu einer Erzeugung von Abwehrstoffen gegen das krankheitserregende Virus anregen will — aktive Immunisierung. Beide Wege der Behandlung sind von Forschern und Therapeuten beschritten worden und für beide Methoden sind Heilmittel in großer Zahl hergestellt, doch stehen die Mittel der ersten Gruppe ganz außerordentlich an Bedeutung hinter denen der zweiten zurück, von welchen die erste Stelle wiederum die von R. Koch aus menschlichen Tuberkelbazillen hergestellten Tuberkuline in ihrer verschiedenen Modifikation einnehmen. Wie die chemische Beschaffenheit der Tuberkuline ist und wie und ob überhaupt eine Heilwirkung zustande kommt, ist ein noch umstrittenes Gebiet. Die Auffassung, daß die Tuberkulinbehandlung eine planmäßige Abwehrübung des Körpers sei, ist rein aus der Erfahrung geschöpft, da die Erforschung der zur Tuberkuloseheilung führenden biologischen Vorgänge sich erst in den Anfangsstadien befindet und über einige Beobachtungen, wie die einer vermehrten Blutzufuhr nach dem tuberkulösen Gewebe, der Zunahme der mehrkernigen Leukocyten, der steigenden Fähigkeit

des Körpers Tuberkulin zu verarbeiten sowie der Abnahme der Überempfindlichkeit des Nervensystems und der Zunahme der trophischen und regenerativen Vorgänge im Körper, noch nicht hinaus gekommen ist.

Die Tuberkulinbehandlung.

Die Zahl der Tuberkulinpräparate, die therapeutisch zur Verwendung gelangen, ist eine recht erhebliche. Das erste Präparat ist das von Koch hergestellte Alttuberkulin — T. A. —, das er aus 4—6 Wochen alten, auf 5 % Glyzerinbouillon gewachsenen Tuberkelbazillenkulturen, die mit der Kulturflüssigkeit durch einstündiges Erhitzen im strömenden Dampf sterilisiert und auf $^1/_{10}$ des Volumens eingeengt wurden, gewann. Das Präparat enthält nicht die Leiber der Bazillen, aber alle Produkte, die von ihnen in die Nährflüssigkeit abgegeben worden sind, sowie die durch das Kochen chemisch veränderte und durch das Einengen 50 % gewordene Glyzerinbouillon. Für den Gebrauch ist das Mittel mit $^1/_2$ % Karbolsäurelösung zu verdünnen.

Ein weiteres Koch'sches Präparat ist das Tuberkulin Original Alt — T. A. O. —, das sich von dem T. A. dadurch unterscheidet, daß es nicht auf $^1/_{10}$ des Volumens eingeengt ist und infolgedessen auch 10mal weniger wirksam ist. Bandelier und Roepke haben in seiner therapeutischen Wirksamkeit keine Überlegenheit gegenüber dem eingeengten Tuberkulin erkennen können. Ähnlich dem T. A. O. ist das Vakuumtuberkulin Carl Spenglers, das nicht durch Kochen sondern durch Vakuumverdampfung auf $^1/_{10}$ des Volumens gebracht ist. Es enthält keine durch Kochen veränderte Substanzen und zeichnet sich durch bessere und dauernde Haltbarkeit aus. Koch hat

weiterhin den Versuch gemacht die Kulturflüssigkeit von vornherein albumosefrei zu gestalten, um das durch Albumose erzeugte Fieber zu vermeiden; er gewann auf diese Weise das albumosefreie Tuberkulin, das weniger Nebenwirkungen besitzen soll und sich besonders nach Bandelier und Roepke für die ambulante Behandlung eignet.

Um die verwendbaren Stoffe des Tuberkulins zu vermehren, stellte Koch ein anderes Präparat — das Neutuberkulin — T. R. — her, indem er getrocknete Kulturen von Tuberkelbazillen fein zerrieb und in physiologischer Kochsalzlösung aufschwemmte. Die Aufschwemmung wurde zentrifugiert, die obere Schicht entfernt und die untere Schicht, die die zertrümmerten Bazillenleiber enthielt, verwendet. Das T. R. besitzt weniger toxische Eigenschaften als T. A., es erzeugt geringere Reaktionen und scheint weniger stark zu immunisieren. Nach Stähelin ist es als mildestes Präparat besonders bei empfindlichen Patienten geeignet. Das gleiche Ziel einer Aufschließung der Endotoxine der Tuberkelbazillen verfolgten Buchner und Hahn durch die Darstellung des „Tuberkuloplasmins", das durch feuchtes Zerreiben der Tuberkelbazillen mit Quarzsand und Auspressen unter hohem Druck erzeugt wird. Das Neutuberkulin hat Koch später insofern geändert, als er das T. O. und T. R. nicht mehr trennt. Anstatt zu zentrifugieren, läßt er die in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten zerkleinerten Bazillen nur sedimentieren und setzt zur größeren Haltbarkeit 50 % Glyzerin hinzu, dieses Präparat ist die Neutuberkulin-Bazillenemulsion, dessen entfiebernder Wirkung besonders F. Krause lobt. Eine sensibilisierte Bazillenemulsion haben auf Anregung von F. Meyer die Höchster Farbwerke hergestellt.

Analog der aus Menschentuberkelbazillen hergestellten Präparate T. A., T. A. O. und Bazillenemulsion sind aus Perlsuchtbazillen Tuberkuline gewonnen und therapeutisch verwendet worden.

Klebs versuchte die für die Heilung wertvollen Stoffe auf chemischen Wege von den Giften zu trennen und glaubt dieses in seinen Präparaten Tuberkulozidin und Antiphthisin erreicht zu haben. Gabrilowitsch hat später einen ähnlichen Weg eingeschlagen, als er das Endotin herstellte. v. Behring erhielt durch Einwirkung von Chlorkali auf Tuberkelbazillen die von ihm Tuberkulase und Tulase genannten Präparate.

Landmann und Béraneck gingen einen anderen Weg, indem sie die wirksamen Substanzen der Kulturflüssigkeit mit denen der Bazillenleiber in einem Präparat zu vereinigen suchten, Béraneck gewinnt ein Präparat durch Extraktion mittels Orthophosphorsäure aus Tuberkelbazillenkulturen, die auf albumosearmer Bouillon gewachsen sind, und fügt dem Extrakt Kulturflüssigkeit hinzu. Das Béraneck'sche Tuberkulin, das in 16 Lösungen hergestellt wird, von denen immer eine halb so konzentriert als die andere ist, wird besonders von Sahli warm empfohlen. Landmann wählt zur Bereitung seines „Tuberkulols" die fraktionierte Extraktion mit verdünntem Glyzerin bei steigender Temperatur und setzt diesen Extrakten, nachdem sie bei 37° im Vakuum eingeengt sind, ebenfalls eingeengte Kulturflüssigkeit hinzu.

Rosenbach will ein ungiftiges Tuberkulin gefunden haben, indem er Kulturen von Trichophytonpilzen auf Kulturen von Tuberkelbazillen kultiviert. Die Kulturmasse wird mit Glyzerinkarbolsäurelösung zerrieben, filtriert und mit der filtrierten Flüssigkeit des Nährbodens gereinigt. Die Flüssigkeit wird genau auf das Zehnfache der

Pilzmasse eingestellt und mit Karbolsäure konserviert. Nach Rosenbach ist die Giftigkeit mehr als 1000mal geringer als die des T. A., der immunisatorische Effekt aber nicht verändert. Das Mittel eignet sich nach Kohler und Plaut vorzüglich für die ambulante Behandlung.

A. Krause geht von der Anschauung aus, daß jeder Tuberkulöse seinen eigenen spezifischen Krankheitserreger hat und führt die Mißerfolge in der Tuberkulinbehandlung darauf zurück, daß die Behandlung nicht mit arteigenen Tuberkulinen erfolge; er stellt deshalb ein spezifisches Tuberkulin her. Rothschild gewinnt sein Mischtuberkulin — eine polyvalente Bazillenemulsion — aus verschiedenen Varietäten menschlicher Tuberkelbazillen. Wolff-Eisner kombiniert Alt- und Neutuberkulin in einem bestimmten Prozentsatz zu einem neuen Präparat und bezeichnet es ebenfalls als Mischtuberkulin. Denys stellt ein dem T. A. O. ähnliches Präparat her, Calmette ein Tuberkulin C. L., das sich nach seinen Angaben von den bisherigen Tuberkulinen in Verhalten, Stärke und Art der Wirkung wesentlich unterscheiden soll. Das Tubolytin Sieberts soll keine in der Kultur gelösten Zerfallsprodukte der Tuberkelbazillen und unspezifischen Stoffe des Nährbodens enthalten und ohne Einwirkung höherer Temperaturen und eingreifender Chemikalien gewonnen sein. Andere kombinieren wiederum Tuberkulin mit chemischen Mitteln. Ditthorn und Schulz stellten ein eisenhaltiges Tuberkulin dar, Cantani ein Jodtuberkulin und Benario eine Arsen-Bazillenemulsion. Zenner stellte unter Verwendung einer Ölseifenlösung ein Tebesapin benanntes Präparat her. Andere Autoren suchten Tuberkulin aus Tuberkelbazillen, die auf anderem Nährboden gewachsen sind, oder aus den Tuberkelbazillen einer Tierart zu gewinnen.

Es ist naturgemäß, daß bei einer so reichen Anzahl von Tuberkulinpräparaten, die im vorhergehenden noch nicht einmal erschöpfend behandelt wurden, auch die Ansichten über ihren Wert und über ihre Anwendungsweise recht verschieden lauten müssen. Wenn auch einige Präparate wie die von Koch, Béraneck, Rosenbach und Landmann am meisten in Anwendung sind, so hat doch jedes Präparat seine Anhänger, die diesem Vorzüge beilegen, wie sie teilweise bei der Aufzählung der Präparate schon angeführt wurden. Die meisten Therapeuten stehen jedoch auf dem Standpunkt, daß weniger die Wahl des Präparates als die Methode seiner Anwendungsweise ausschlaggebend ist für den endgültigen Heilerfolg. So lassen sich nach Petruschky mit allen Präparaten, die Antigen enthalten, mit allen Präparaten also, die reaktive Vorgänge im Körper auslösen, gute Erfolge und schließlich Heilungen erzielen, wenn Arzt und Patient geduldig und verständnisvoll bei der Sache bleiben. Wolff-Eisner sagt: „Es gibt kein Präparat, das Wunderwirkungen aufzuweisen hätte, die einem anderen Tuberkulin nicht zukommen". Er steht auf dem Standpunkt, daß alle Tuberkuline wesensgleiche Gifte enthalten, ohne damit sagen zu wollen, daß alle Tuberkulinpräparate identisch seien. Sie weisen nach seiner Ansicht quantitative Differenzen und Differenzen der Resorbierbarkeit auf, weshalb man von vornherein alle Differenzen zwischen Tuberkulinpräparaten, die nicht auf die genannten Faktoren zu beziehen seien, a limine ablehnen könne. Wolff-Eisner trennt nach der Resorbierbarkeit drei Gruppen

1) die aus der Tuberkelbazillenbouillon durch Filtration gewonnenen Tuberkuline (Typus Alttuberkulin),

2) die durch mechanische Aufschließung der Bazillen hergestellten Präparate (Typus Neutuberkulin) und

3) die aus abgetöteten, nicht aufgeschlossenen Bazillen bestehenden Präparate, die er wegen schwerer Resorbierbarkeit für therapeutische Zwecke weniger brauchbar hält. Die an wirksamen Substanzen relativ reicheren und in höherem Maße wie die Alttuberkuline resorbierbaren Neutuberkuline hält er besonders dann für indiziert, wenn bei lokalisierter Tuberkulose eine Antikörperbildung nicht einsetzt und anscheinend auch durch Alttuberkulin nicht in genügendem Maße angeregt wird. Petruschky schlägt in erster Linie das albumosefreie Tuberkulin vor, das er als ein mildes aber wirksames Präparat besonders für den Kurbeginn als geeignet ansieht; für die Fortsetzung der Kur empfiehlt er die Bazillenemulsion. Bandelier und Röpke heben als wesentlichen Unterschied der Wirkungsweise der Koch'schen Präparate hervor, daß die Alttuberkulinpräparate eine stärkere Hyperämisierung des tuberkulösen Gewebes erzeugen als die Bazillenpräparate (Neutuberkulin, sensibil. Bazillenemulsion und Koch'sche Bazillenemulsion), sie empfehlen deshalb das Alttuberkulin, wenn man einen unkomplizierten, gutumschriebenen und nicht ausgedehnten Herd durch Lokalreaktion anzugreifen beabsichtigt, während sie die Bazillenpräparate da vorziehen, wo man wegen großer kompakter Infiltrate mit Einschmelzungstendenz und wegen vorgeschrittener, über große Flächen beider Lungen ausgedehnter Prozesse stärkere Reaktionen gerade zu vermeiden trachtet. Für toxische Allgemeinsymptome halten sie besonders das Alttuberkulin und das albumosefreie Tuberkulin indiziert. Die Bazillenemulsion sehen sie jedoch für das wirksamste aller Präparate an und empfehlen sie ganz allgemein zur Anwendung besonders nach vorausgegangener Behandlung mit Alttuberkulin, doch sagen auch sie, daß es weniger auf die Wahl des Präparates als die Art der Methode ankomme

und diese sei die der vorsichtig wägenden individualisierenden Anwendungsweise, die allen Präparaten in gleicher Weise gemeinsam sei.

Die ursprüngliche und auch jetzt noch allgemein übliche Einverleibungsmethode für das Tuberkulin ist die subkutane Injektion, die nach R. Koch am besten abwechselnd rechts und links unterhalb des Schulterblattes in der Lendengegend ausgeführt wird. Spengler benutzt als Injektionsstelle, die für eine Hautreaktion disponiertere Streckseite des Unterarmes, da nach seiner Ansicht die Stärke der Hautreaktion einen Masstab für die reaktive Entzündung der Lungen darstellt und somit Anhaltspunkte für die Behandlung gibt; auch Sahli hebt die Bedeutung der Hautreaktion, die ihm für den Immunitätszustand wichtig erscheint, hervor. Bandelier und Roepke halten jedoch auf Grund ihrer Erfahrungen in der Tuberkulintherapie die Anschauungen von Spengler und Sahli als nicht berechtigt. Neben der subkutanen Methode ist die stomachale Anwendungsweise der verschiedenen Tuberkuline in Form von keratinierten Pillen oder in magensaftunlöslichen Kapseln oder auch in Verbindung mit Jod, Arsen, Guajakol und anderen Medikamenten von Freymuth, A. Krause, Piorkowski und anderen wiederholt versucht und empfohlen worden. Eine Wirkung wird dem per os eingeführten Tuberkulin im allgemeinen abgesprochen, auch Möllers und Heinemann haben diese Methode im Koch'schen Institut ausgiebig geprüft und sind wegen der Abschwächung und Zersetzung der spezifischen Substanz durch Pepsin und Trypsin und wegen der mangelhaften Resorption und ungenauen Dosierung zu einem ablehnenden Urteil gekommen. Die Einführung in den Darm findet ebenfalls wegen ungenauerer Dosierung und unsicherer Resorptionsverhältnisse kaum Anwendung. Pe-

truschky berichtet, daß er trotzdem im Anfange einer Kur bei ängstlichen Kindern auf diese Methode zurückgegriffen habe, indem er die auf 5 ccm verdünnte Dosis mittels einer kleinen Glyzerinspritze applizierte. Die intravenöse Injektion ist von Koch zur Erzielung hoher Agglutinationswerte empfohlen und ausgeübt worden. Die Reaktion erfolgt bei dieser Methode rascher und heftiger als bei den übrigen Anwendungsweisen. Bandelier zeigte aber, daß bei der Subkutanmethode ohne schwere Fiebererscheinungen auch hohe Agglutinationswerte erzielt werden können. Die intravenöse Anwendungsweise ist heute verlassen, ebenfalls aufgegeben oder kaum angewandt ist die intrapulmonale Applikationsmethode Jacobs, die mittels eines Katheters Tuberkulin in den Hauptbronchus brachte, sowie die Inhalationsmethode. Die Einreibung von Tuberkulin in die Haut ist von Spengler als Einleitung der Kur empfohlen und auch von Petruschky in ausgedehntem Maße als ausschließliche Behandlungsweise angewandt worden. Daß das Mittel durch die Haut aufgenommen wird, unterliegt wohl keinem Zweifel. Petruschky hat ein eigenes Bazillenextrakt und Bazillenemulsion enthaltendes Präparat, das Linimentum tuberc. comp. hergestellt, mit dem er bei Mischinfektion ein aus Antigenen der Begleitbakterien bestehendes Linimentum anticatarrhale kombiniert. Dieses Mittel läßt er in bestimmter Konzentration dem Kranken einreiben und glaubt mit der Methode gute Erfolge erzielt zu haben. Nach Kutschera von Aichbergen eignet sich die perkutane Methode vor allem zur Behandlung der latenten Tuberkulose, um dem Fortschreiten der Erkrankung und dem Ausbruch offener infektiöser Tuberkulose vorzubeugen, er sieht diese Behandlungsweise jedoch nur als einen nicht vollwertigen Ersatz für die sukutane Injektion an. Münch u. Pöppel-

mann wenden die alle 4—10 Tage zu wiederholende Pirquet'sche Kutanimpfung zu therapeutischen Zwecken an und Klotz und Wallerstein haben gute Erfolge mit dieser Impfung erzielt. Sahli hat die Pirquet'sche Impfung dahin modifiziert, daß er mit einem besonderen Instrument — dem Tuberkulinschnepper — kleine Wunden erzeugt, auf die er Tuberkulin aufträgt.

Von allen Einverleibungsmethoden bleibt aber, wie Petruschky sagt, die subkutane die zuverlässigste und empfehlenswerteste.

Das Prinzip der Tuberkulinbehandlung besteht darin, durch Steigerung der Injektionsdosen eine immer steigende Unempfindlichkeit gegenüber dem Tuberkulin zu erzielen, so daß schließlich große Dosen ohne Reaktion vertragen werden. Während in der ersten Zeit der Tuberkulinära die Kuren mit großen Dosen unter Erzielung von starken Reaktionen durchgeführt wurden, besteht wohl heute unter allen Therapeuten eine Übereinstimmung darin, daß 1) die Behandlung mit kleinen Dosen zu beginnen hat, und daß 2) stärkere Reaktionen zu vermeiden sind. Die Größe der Anfangsdosis richtet sich nach der Wahl des Präparates sowie nach dem Krankheitszustande des behandelnden Individuums. So beginnen Bandelier und Roepke bei günstigen Fällen des I. und II. Turban'schen Stadiums mit gutem Kräftezustand und gutem Allgemeinbefinden, bei denen das Tagesmaximum, im Munde gemessen, 37 Grad nicht übersteigt, mit 0,0001 ccm Alttuberkulin. Treten hiernach schon Reaktionen auf, oder erhebt sich die Temperatur von vornherein schon mehrmals am Tage über 37°, so beginnen sie mit 0,00001 ccm. In den allermeisten Fällen mit noch günstiger Prognose, auch bei den aussichtsvollen des III. Stadiums, wird man nach der Ansicht der beiden Autoren unter 0,00001 ccm nicht herunterzugehen brauchen.

In solchen Fällen jedoch, die klinisch einen weniger günstigen Eindruck machen und eine zweifelhafte Prognose bieten, sowie bei der größerer Vorsicht erheischenden ambulanten Behandlung schwererer Fälle überhaupt empfehlen sie 0,000001 ccm als Anfangsdosis zu wählen. In der Art der Fortsetzung der Kur stehen sich zwei Methoden gegenüber, die eine, die nur kleine und kleinste Tuberkulindosen anwendet ohne diese wesentlich zu steigen (anaphylaktische Methode), und die andere milde, schonende einschleichende Methode, die mit kleinen Dosen beginnend unter möglichster Vermeidung von Reaktionen hohe Tuberkulindosen zur Wirkung zu bringen trachtet (immunisierende Methode). Die erste Anwendungsweise, zu der auch die Wright'sche Methode gehört, führt nach Toenniessen, Bandelier und Roepke u. a. zur Überempfindlichkeit und ist nur wenig wirksam. Die anaphylaktische Methode wird im allgemeinen nur wenig ausgeübt. Die bei der anderen Methode erforderliche Steigerung der Dosen hat nach Bandelier und Roepke, Stähelin, Wolff-Eisner, Bacmeister und vielen anderen Autoren wegen der individuellen Empfindlichkeit gegen Tuberkulin streng individualisierend unter Vermeidung von Reaktionen zu erfolgen, so kann man z. B. bei Alttuberkulin bei einer Anfangsdosis von $^1/_{1000}$ mg auf $^2/_{1000}$, $^4/_{1000}$, $^8/_{1000}$, $^1/_{100}$, $^2/_{100}$ etc. steigen, falls die Injektionen reaktionslos verlaufen. Der Organismus antwortet nämlich auf eine entsprechend starke Einverleibung von Tuberkulin mit einer Stich-, Herd- und Allgemeinreaktion. Die Stichreaktion wird nur von wenigen Autoren, wie Petruschky, beachtet, der mit den Injektionen erst nach völligem Abklingen der Empfindlichkeit an der Injektionsstelle wieder beginnt, desto größere Bedeutung wird der Herd- und Allgemeinreaktion beigelegt. Die

Herdreaktion, die sich in einer entzündlichen Veränderung im tuberkulösen Herde äußert, tritt im allgemeinen nur bei gleichzeitig allzu starker Allgemeinreaktion auf, weshalb auf die Erscheinungen der letzteren genau zu achten ist. Als Zeichen der Allgemeinreaktion kommen in Betracht: Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Pulsbeschleunigung, Gewichtsabnahme und vor allen Dingen Temperatursteigerung, die Petruschky als einen Notschrei des überbeanspruchten Körpers ansieht. Beim Auftreten einer Reaktion wird ein weiteres Steigen der Dosis allgemein als ein Fehler angesehen, doch sind die Ansichten über die Dauer des darauffolgenden Intervalls und über die Stärke der nächsten Dosis geteilt. Sahli u. Wright setzen bei der leichtesten Andeutung einer Reaktion das Mittel längere Zeit ganz aus und gehen beim Wiederbeginn mit der Injektionstherapie in der Dosis stark zurück; Koch gibt nach Abklingen der Reaktionserscheinungen dieselbe Dosis noch einmal und hält ein Zurückgehen in der Dosis für fehlerhaft, Bandelier und Roepke setzen das Mittel bis zum Verschwinden der Reaktionserscheinungen ebenfalls aus und geben je nach dem Grade der Reaktion dieselbe Dosis noch ein oder mehrere Male oder sie verringern die Dosis, um dann langsam wieder emporzusteigen. Kommt es dagegen bei einem Fieberanfall nach einer jetzt folgenden Injektion wiederum zu einer noch stärkeren Temperaturerhöhung — d. h. zu einer kumulierenden Wirkung — dann wird allgemein, um Schädigungen zu vermeiden, sehr vorsichtig vorgegangen, indem eine Pause von 8—14 Tagen eingeschoben und dann langsam wieder mit einer stark verminderten Dosis begonnen wird.

Als Zeitpunkt für die Injektion werden die Morgenstunden bevorzugt, um mäßige Temperaturerhöhungen event.

im Laufe des Tages noch beobachten zu können. Als Zeitintervalle gelten im Beginn der Kur 2 Injektionen wöchentlich, oder bei ganz kleinen Dosen 2tägige Pausen, mit steigender Tuberkulinmenge nimmt auch die Dauer der Intervalle zu. Die Frage der Maximaldosis erledigt sich nach Stähelin bisweilen von selbst, wenn der Patient nur kleine Dosen verträgt. Während nun einige Autoren wie Rohmer, Sorgo, Escherich, Litzner vor der Anwendung großer Dosen warnen und kleinere Dosen vorziehen, haben andere Autoren das Prinzip in jedem Falle auf die erreichbare Maximaldosis zu gelangen und mit dieser fortzufahren, solange eine Besserung zu erzielen ist. Bandelier und Roepke geben die Maximaldosis in allmählich zunehmenden Abständen von 8—10—14 Tagen, Weddy-Poenicke empfiehlt sogar Intervalle am Schlusse der Kur von 3—4 ja schließlich von 6—8 Wochen. Andere Autoren brechen die Kur nach einiger Zeit ab. Saathoff hört nach 5 Monaten, wenn kein gutes Resultat erzielt wurde, mit den Injektionen auf. Petruschky will die Heilung der Tuberkulose nicht durch eine einzige lang fortgesetzte Kur herbeiführen sondern durch eine durch Pausen von 2—3 Monaten unterbrochene Kur — durch die sogenannte Etappenkur. Der Heilstätte wird im allgemeinen wegen der besseren Beobachtung des Kranken der Vorzug für die Ausführung einer Tuberkulinkur gegeben, besonders wenn es sich um schwerere Fälle handelt, doch treten auch sehr viele Autoren für die ambulante Behandlung ein besonders als Fortsetzung der in der Heilstätte begonnenen Kur.

Petruschky sieht die Hauptindikation für eine Behandlung mit Tuberkulin in den Fällen gegeben, wo der klinische Verdacht auf Tuberkulose durch die spezifische Diagnostik bestätigt wird. Es ist wohl ohne weiteres ver-

ständlich, daß diese Fälle auch die beste Prognose bieten. Doch gehen die Indikationsgrenzen erheblich weiter. Nach Bandelier u. Roepke kann, abgesehen von den schweren, unheilbaren Schwindsuchtsformen, namentlich den mit hochfieberhaften, schweren Mischinfektionen einhergehenden Fällen, jeder nicht anderweitig in bestimmender Weise komplizierte Fall von Lungentuberkulose mittels der schonenden, möglichst reaktionslosen Injektionsmethode einer Behandlung unterzogen werden. Vor der Behandlung der Phthise in vorgeschrittenen Stadien warnt auch Petruschky, da man Abstoßungs- und Einschmelzungsprozesse einleiten könne, deren Ende nicht abzusehen wäre. Ein geschwächter Allgemeinzustand bildet jedoch keine absolute Kontraindikation für eine Tuberkulinbehandlung, sofern der Organismus die ihm zugewendete Arbeit der aktiven Immunisierung noch zu leisten vermag, doch empfehlen Bandelier und Roepke vor Einleitung der Kur den Gesamtzustand zu heben. Nach F. Kraus eignet sich sogar die sogenannte kachektische Tuberkulose mit schlechtem Allgemeinbefinden und elendem Aussehen bei einem oft geringfügigen Lungenbefund vorzüglich für die Behandlung. Umstrittener ist die Frage, ob man bei Haemoptoe Tuberkulin injizieren soll. Bacmeister sieht in den Lungenblutungen eine strikte Kontraindikation, die Mehrzahl der Autoren dagegen wie F. Kraus, Spengler, Curschmann, Aufrecht stehen auf dem entgegengesetzten Standpunkt, ja von mancher Seite wird das Tuberkulin als blutstillendes Mittel empfohlen, so hat Thomer die Neigung zu Blutungen unter Tuberkulinbehandlung verschwinden sehen. A. Schnöller hält gerade die habituellen Bluter für eine Tuberkulinkur geeignet. Nach Stähelin ist für manche Therapeuten der Bazillenauswurf ein Grund keine Kur zu machen. Petruschky

sagt hierzu: „Hat ein Tuberkulöser bereits länger als 6 Monate nachweislich Bazillenauswurf gehabt, ohne spezifisch behandelt zu sein, dann haben sich die Heilungsaussichten allerdings schon sehr erheblich vermindert". Zu einer vorsichtigen Behandlung wird allgemein bei Fiebernden geraten; Bandelier und Roepke empfehlen für fieberhafte Kranke die Anwendung der Bazillenemulsion, der sie, wie Aufrecht, Sahli, Denys u. a. sogar eine entfiebernde Wirkung zusprechen. Nach Stähelin sind die Aussichten bei Fieber, das zeitweise 38° überschreitet, recht gering, bei leichten Fiebernden empfiehlt Stähelin den Versuch zu machen durch Ruhe, Salicylpräparate oder durch zeitweise Herabsetzung der Nahrungszufuhr die Temperatur zur Norm zurückzubringen, da dann die Heilungsaussichten bessere wären.

Als Kontraindikation werden nach Bacmeister, außer den bereits genannten unheilbaren Schwindsuchtsformen, unter anderm angesehen Komplikationen mit Herz- und Nierenkrankheiten, mit Epilepsie, schwerer Arteriosklerose, schwerem Diabetes, schwerer Anämie und Kachexie sowie der Verdacht auf Miliar- und Darmtuberkulose. Doch werden die Grenzen für die Behandlung nicht mehr allgemein so scharf gezogen. So sehen Bandelier und Roepke Herzabnormitäten nur dann als eine Kontraindikation an, wenn durch hohe Fieberreaktionen und Tuberkulinintoxikation die Gefahr einer Kompensationsstörung oder eines Collapses besteht, auch die bloße Gegenwart von Eiweiß im Urin sowie die Neurosen sind für sie kein Hinderungsgrund gegen eine Tuberkulintherapie.

Obwohl die Tuberkuline nun nahezu dreißig Jahre therapeutisch verwendet werden, sind die Meinungen über deren Heilwirkung immer noch sehr geteilt. Es gibt begeisterte Anhänger, die von der spezifischen Wirkung fest

überzeugt sind, aber es gibt auch andererseits Therapeuten, die das Mittel vollkommen ablehnen. So sagt, um nur einige wenige der Urteile anzuführen, Meissner: „Das Tuberkulin ist kein erwiesenes Heilmittel der Tuberkulose". Auch Krusius, Withmore, Rohmer und viele andere kommen zu einem ungünstigen Urteil. Penzoldt äußert sich sehr reserviert, er habe den Eindruck, daß die Tuberkulinkur mit der hygienisch-diätetischen Methode mehr leiste als letztere allein. Auch Wolff-Eisner drückt sich vorsichtig aus, indem er sich auf Grund seiner Erfahrungen dahin ausspricht, daß man unter Umständen mit einer sehr vorsichtig und konsequent durchgeführten Tuberkulinkur etwas erreichen könne, daß man aber die Erwartungen nicht zu hoch spannen dürfe. Bandelier und Roepke sagen dagegen: „Die überraschenden Heilungen schwerer Formen von Augentuberkulose sind so frappant, daß sie auch heilend auf die Blindhaut der Tuberkulingegner einwirken sollen", und Marx schreibt: „Die Zeiten, in denen man kurzsichtig genug war, über das Tuberkulin als Heilfaktor den Stab zu brechen, liegen glücklicherweise hinter uns, und es gibt mit ganz verschwindenden Ausnahmen, keinen wirklichen Sachverständigen mehr, der glaubt, das Tuberkulin in irgend einer der vielen Formen in der Phthisiotherapie missen zu können".

Die Deycke-Much'sche Tuberkulosetherapie.

Die Deycke-Much'sche Tuberkulosetherapie ist eine aktive Immunisierungsmethode. Nach vielen Vorversuchen mit Lepra- und Tuberkelbazillen fanden Deycke und Much, daß das tuberkulöse Virus nicht einheitlicher Natur,

sondern aus vielen Teilsubstanzen — Partialantigenen — zusammengesetzt sei und daß zur Überwindung der Infektion das gleichzeitige Vorhandensein von Reaktionskörpern gegen jeden einzelnen Bestandteil der Bazillen gehöre. Durch Milchsäureaufschließung von Bazillen glaubten Deycke und Much praktisch verwertbare Partialantigene in Form von Eiweiß und Fettkörpern gefunden zu haben, sie gewannen auf diese Weise nämlich eine in Wasser lösliche Komponente, das Filtrat M. Tb. L., und einen in Wasser unlöslichen Rückstand M. Tb. R., der die Eiweißgruppe A und die Fettgruppe, die aus Fettsäuren und Lipoiden F. und Neutralfett und Fettalkohole N besteht, enthält. Mit dem Filtrat, das neben anderen Substanzen Tuberkulin enthält, gelang es nicht Tiere zu immunisieren, dagegen war dieses mit M. Tb. R. oder mit dem Partialantigenen A + F + N möglich, mit dem Filtrat + M. Tb. R. wurde die Immunisierung dagegen erschwert oder gestört. Die Milchsäureaufschließung wurde demnach am brauchbarsten, wenn sie vom Filtrat befreit war. Für eine erfolgreiche Immunisierung kommen also im wesentlichen die Antikörper der Eiweiß- und Fettgruppe in Betracht und zwar ist ihre Summe zur Immunisierung notwendig. Untersuchungen von Deycke und Much haben nun gezeigt, daß der gesunde oder tuberkuloseimmune Organismus in der Tat über die Reaktionskörper verfügt, während der Tuberkulöse die Antikörper in sehr verschiedener und ungleicher Weise bildet, zahlreiche Tuberkulöse bilden gar keine, andere einen oder zwei. Aufgabe der spezifischen Therapie muß es also sein, festzustellen, welche Patialantigene nicht oder nur in ungenügender Menge vorhanden sind und dann diese durch Einverleibung entsprechender Partialantigene bilden zu helfen.

Die Feststellung der vorhandenen Antikörper im Or-

ganismus erfolgt praktisch durch die Intrakutanreaktion, die in der Weise ausgeführt wird, daß man von abgestuften Verdünnungen der Antigene A, F, N, je 0,1 ccm streng intrakutan einspritzt, so daß linsengroße Quaddeln entstehen. Tuberkuloseimmune zeigen bei Ablesung nach 3—4 resp. 3—7 Tagen deutliche Reaktionen der Impfstelle, während bei Nichtimmunen das Fehlen der Reaktion an der Impfstelle den Mangel der betreffenden Reaktionskörper anzeigt. Je nach dem Ausfall dieser Reaktion wird individuell die Anfangsdosis für die therapeutische Injektion bestimmt und zwar wird stets begonnen mit $^1/_{100}$ ccm der Konzentration, die eben noch eine positive (als positiv gilt die kleinste Infiltration) Hautreaktion gibt. Sind sämtliche Partialantigene gleich schwach entwickelt, so behandelt man die Kranken mit M.Tb.R. oder mit A+F+N; ist ein Partialantigen in geringerer Stärke vorhanden, so injiziert man dieses solange, bis alle Antikörper auf gleicher Stufe stehen, um dann die Behandlung mit M. Tb. R. oder A+F+N fortzusetzen, bis der höchstmöglichste Grad der Hautempfindlichkeit, d. h. der Immunität erreicht ist. Die Injektionen werden täglich ausgeführt, jedesmal steigend um die Hälfte der vorhergehenden Dosis. Ist der bestmöglichste Grad der Hautempfindlichkeit erreicht, wird eine Pause von mindestens 2—3 Wochen eingeschoben und dann wiederum mit den Injektionen nach Maßgabe der neuen Intrakutanreaktion begonnen. Mehr als drei Injektionsperioden sollen zweckmäßig nicht hintereinander gegeben werden, doch kann man die Kur je nach der Lage des Falles nach einigen Monaten wiederholen. Die Methode und die Technik ist in einer einfacheren Form — für die M. Tb. R.-Kur — und in einer komplizierteren Form — für die Behandlung mit den einzelnen Antigenen — ausführlich von Altstädt beschrieben worden.

Nach Römer und Berger genügt es in vielen Fällen, wenn man anstatt mit A + F + N nur einfach mit dem Gesamtrückstand behandelt. Das ist nach ihrer Ansicht dann besonders der Fall, wenn die Intrakutanreaktion einen Mangel an Albuminstoffen ergibt, da das M. Tb. R. entsprechend der Zusammensetzung der Tuberkelbazillen vor allem Eiweiß A enthält weniger Fettsäurelipoide F und noch weniger Neutralfett N. Sie halten aber die Behandlung mit den einzelnen Partialantigenen für empfehlenswerter, da sie individuell besser angepaßt werden kann, zu dem genüge in vielen Fällen die einfachere Methode nicht. Hoke hat beobachtet, daß der Intrakutantiter nicht immer die richtige therapeutische Dosis anzeigt, er beschreibt zwei Fälle, in denen eine stärkere und eine schwächere Empfindlichkeit der Lunge bestand. Kwasek fand keinen auffallenden Unterschied im therapeutischen Effekt zwischen M. Tb. R. und den gesonderten Partialantigenen. W. Müller-Sternberg ist auf Grund von Untersuchungen zu einer Anschauung gekommen, die allerdings von Deycke und Altstädt für nicht zutreffend angesehen wird. Nach W. Müller kann man nämlich zwei Typen unterscheiden. Die Lungentuberkulösen zeigen lebhaftere Reaktionen auf Eiweißkörper, die Kranken mit chirurgischer Tuberkulose dagegen stärkere Reaktionen auf Fettkörper. Der Körper geht also bei der Lungentuberkulose entweder der Fettreaktionskörper verlustig oder er antwortet mit einer Mehrbildung von Eiweißkörpern. Die Fälle, wo auf M. Tb. R. sehr intensiv auf die Fette dagegen garnicht reagiert wird, eignen sich nach seiner Ansicht am besten für die Therapie. Müller kam ferner zu dem Schluß, daß die fehlende F u. N-Reaktivität bei tuberkulösen Menschen durch Verabreichung von Fettsäurelipoiden und Neutralfetten des Tuberkelbazillus trotz aus-

gesprochener Albuminallergie nur sehr mangelhaft, häufig jedoch garnicht gesteigert bezw. erzeugt werden konnte, daß jedoch durch eine M. Tb. R.-Kur eine völlige Neubildung der F u. N-Reaktivität und eine Steigerung der A-Reaktivität erzielt wurde. Er glaubt, daß die Fettkörper zu weit abgebaut wären und so ihre therapeutische und biologische Aktivität verloren hätten. Much bestätigt die bessere immunisierende Wirkung von den F + N-Antigenen in Verbindung mit dem A-Antigen.

Als Kontraindikation für die Behandlung mit Partialantigenen werden nach Deycke und Altstädt die Meningeal- und Miliartuberkulose angesehen, bei der Darmtuberkulose halten sie die Partigenbehandlung für zwecklos. Nach Kwasek und Tancré und nach Löwenhardt ist die Haemoptoe ebenfalls eine strikte Kontraindikation. Fieberhafte Kranke dürfen dagegen nach Römer und Berger behandelt werden.

Die Zahl der Berichte über die Heilerfolge mit dem Deycke-Much'schen Mittel ist im ganzen nicht sehr groß. Deycke und Altstädt berichten im Jahre 1917 auf Grund fünfjähriger Erfahrungen über 637 Tuberkulosefälle mit 84 % positiven Entlassungserfolgen. Von den sich unter der angegebenen Zahl befindlichen 519 Lungenkranken hatten sie beim I. Turban'schen Stadium 100 % positive Erfolge und 94 % Dauererfolge bestehend in völliger Arbeits- und Erwerbsfähigkeit, beim II. Stadium 92 % Anfangserfolge und 85 % Dauererfolge, beim III. Stadium 66 % Anfangs- und 34 % Dauererfolge. Von den Patienten des I., II. Stadiums verloren ungefähr 66 % die Bazillen im Auswurf, während die Zahl beim III. Stadium nur 10,5 % betrug. Am bemerkenswertesten war die Wirkung bei fieberhaften Kranken, bei denen sie in nicht weniger als 84 % eine Entfieberung erzielen konnten, eben-

falls erreichten sie eine Besserung im übrigen subjektiven Befinden der Kranken. Römer und Berger sahen ebenfalls eine günstige Beeinflussung des Fiebers, ein langsames Schwinden der Bazillen im Auswurf und eine Hebung des Allgemeinzustandes. Die Besserung kommt nach ihrer Ansicht in der Erhöhung des intrakutanen Titers zum Ausdruck, eine Erscheinung, die auch Fischel beobachtet hat. Geza Gali und Wick hatten in initialen Fällen guten Erfolg, während das Mittel in schweren Fällen versagte. Fischel erwähnt die guten Heilerfolge bei proliferierenden und exsudativ-proliferierenden Formen der Tuberkulose, bei den indurativen Formen empfiehlt er eine Kombination mit nachfolgender Tuberkulinbehandlung. Nach W. Müller-Hamburg wird der therapeutische Effekt durch kein Tuberkulin übertroffen, es werden nach seiner Ansicht sogar Heilfehler vermieden, die sich in die Tuberkulintherapie eingeschlichen haben. Kwasek und Tancré sahen bei vorwiegend ambulanter Behandlung im ganzen nur geringe Heilerfolge, doch befriedigende Resultate bezüglich der Herabsetzung des Fiebers und der Gewichtszunahme. Berg konnte in dem Mittel keinen Vorteil gegenüber der hygienisch diätetischen Behandlung erkennen, ebenfalls Jessen kann keine guten Resultate angeben. Bandelier und Roepke berichten sogar über völlige Mißerfolge, sie legen dem Mittel nicht nur keinen Heilwert bei, sondern sie halten es in manchen Fällen sogar für ein die Ausbreitung der Krankheit begünstigendes Mittel. Eine günstige Wirkung auf das Fieber konnten sie nicht feststellen, es trat sogar häufiger eine Steigerung der Temperatur ein, auch die toxischen Erscheinungen der Krankheit blieben unbeeinflußt. Einen regelmäßigen Zusammenhang zwischen dem Ausfall der Intrakutanreaktion und der klinischen Bewertung des Krankheitsprozesses

konnten sie nicht erkennen, sie sahen Steigerung des Titers bei Verschlechterung des Krankheitszustandes und ein umgekehrtes Verhalten. Nach der Ansicht dieser beiden Autoren steht die Partigenbehandlung hinter der Tuberkulintherapie zurück und bedeutet keinen Fortschritt der spezifischen Therapie.

Das Vorbild der Vaccination von Jenner und Pasteur hat die Forscher schon seit der Entdeckung des Tuberkelbazillus angeregt auch bei der menschlichen Tuberkulose eine Heilung durch aktive Immunisierung mittels lebender Bazillen herbeizuführen. Von grundlegender Bedeutung war die Entdeckung Behrings, dem es gelang durch menschliche Tuberkelbazillen Rindern einen hohen Grad von Immunität gegen Perlsuchtbazillen zu verleihen. Dieser Entdeckung Behrings folgten zahlreiche andere Versuche von Koch, Calmette, Spengler, Klemperer und vielen anderen Forschern, die mit abgeschwächten menschlichen Tuberkelbazillen oder mit denen einer Tierart wie von Vögeln, Fröschen, Blindschleichen, Rindern usw. oder auch mit anderen säurefesten Bazillen bei Menschen und Tieren unternommen wurden, um eine Immunisierung zu erzeugen, ohne bisher jedoch zu einem befriedigendem Ergebnis geführt zu haben. Alle diese Versuche bestätigen jedoch nach Klemperer ein Gesetz, daß jede Varietät von Tuberkelbazillen, die für eine Tierart nicht oder wenig infektiös ist, dieser Tierart einen gewissen Schutz gegen die für sie infektiöseren Tuberkelbazillen verleiht. Unter den in der letzten Zeit entdeckten Mitteln hat das von Friedmann im Jahre 1912 in die Therapie eingeführte, die größte Beachtung gefunden.

Das Friedmann'sche Heil- und Schutzmittel.

Nach Friedmann muß eine zur Heilung der Tuberkulose geeignete Substanz folgende Bedingungen erfüllen: sie muß aus lebenden, von allen Zusätzen und Eingriffen verschonten Tuberkelbazillen von natürlicher, vollständiger Avirulenz bestehen. Friedmann fand diesen Körper in einem Tuberkelbazillenstamm eines Kaltblüters, der Schildkröte. Diesen Bazillen nahm er durch Umzüchtungen und Passagen die letzten Spuren der Virulenz, sodaß sie nach seiner Ansicht, auf die verschiedenste Weise appliziert, sowohl für Menschen als auch für Tiere vollständig unschädlich waren. Es gelang ihm das für Tuberkulose empfindlichste Tier, das Meerschweinchen, durch eine Vorbehandlung mit Tuberkelbazillen der Schildkröte soweit zu immunisieren, daß die Tiere, wenn sie in der ersten Zeit nach der Infektion mit menschlichen Tuberkelbazillen (zu einer Zeit, wo Kontrolltiere bereits tot waren) zugrunde gingen oder getötet wurden, gewöhnlich frei von Tuberkulose waren. Diese spezifische Wirkung fand Friedmann durch viele Untersuchungen an Menschen, die an Lungen- oder chirurgischer Tuberkulose litten, bestätigt.

Der Impfstoff ruft örtliche und allgemeine Erscheinungen hervor. Die örtlichen Erscheinungen treten regelmäßig auf. Es kommt an der Injektionsstelle zu einem aus Granulationsgewebe mit Riesenzellen und Bazillen bestehendem Infiltrat von Nuß- bis Kleinapfelgröße, das nach einigen Wochen oder Monaten wieder verschwindet. Von der Bildung dieses Infiltrates und von der vollkommenen Resorption des Impfstoffes hängt nach Friedmann und seinen Schülern das gesamte Heilergebnis ab, denn nur solange dieses Gewebe besteht und während der Resorption schreitet der Heilprozeß fort. In einem Teile der

Fälle entsteht jedoch eine als ein Überempfindlichkeitszeichen gedeutete, entzündliche Erweichung des Impfherdes mit nachfolgender Ausstoßung, die Friedmann in den meisten Fällen durch eine intravenöse Injektion weniger Tropfen Impfstoffes zu verhindern sucht. Friedmann fand nämlich, daß bei intravenöser Injektion der Organismus die Fähigkeit erwarb das Mittel selbst aufzulösen, ohne daß es bei subkutaner oder intramuskulöser Injektion zu einer Infiltratbildung kam, aber auch ohne daß irgend eine Heilwirkung erzielt wurde. Friedmann kombiniert deshalb beide Wege der Einverleibung und will so die gewünschte Infiltratbildung erzielt haben. Baum, Wolff und andere Autoren konnten allerdings die Wirkung der intravenösen Hilfsinjektion nicht bestätigen. Herderscheinungen sind bei der am meisten angewandten intramuskulösen Injektion nicht beobachtet, sie bestehen nach Deuel höchstens in unbedeutenden Sensationen, in ziehenden, spannenden Schmerzempfindungen in der Brust. Allgemeinerscheinungen treten bei der intramuskulären Applikationsmethode selten auf, während es bei intravenöser Injektion gelegentlich zu Fiebererscheinungen sowie zu anderen subjektiven Beschwerden kommt.

Die souveräne Einverleibungsmethode ist nach Friedmann die subkutane, oder häufiger angewandt die intramuskuläre, daneben wird das Mittel noch intravenös injiziert oder bei chirurgischer Tuberkulose direkt in die Fistelgänge eingelegt. Die Menge des Impfstoffes, der in drei Lösungen erhältlich ist, ist genau zu dosieren und die Impfstelle ist sorgfältig zu überwachen, um durch die intravenöse Hilfsinjektion eine drohende Abscedbildung zu verhüten. Von diesen beiden Faktoren hängt nach Friedmann u. a. oft das gesamte Heilergebnis ab, Baum legt ihnen jedoch geringere Bedeutung bei. Anstelle der intra-

muskulären Injektion mit event. nachfolgender intravenöser Hilfsinjektion empfiehlt Friedmann in besonderen Fällen die gleichzeitige intravenöse und intramuskuläre Injektion, die sogenannte Simultaninjektion. In der Mehrzahl der Fälle genügt eine einmalige Injektion, da die Wirkungszeit des Mittels bei intramuskulärer Einspritzung 4—5 Monate beträgt. Eine zweite Injektion innerhalb dieser Zeit zu machen — abgesehen von der intravenösen Hilfsinjektion — heißt nach Friedmann den ganzen Erfolg in Frage stellen. Bei der Simultaninjektion dauert die Wirkung sogar 8—10—12 Monate und noch länger. Chirurgische Eingriffe und Impfungen beeinträchtigen nach einigen Autoren den Heilungsprozeß ebenfalls interkurrente Krankheiten, bei denen das häufig schon vollkommen verschwundene Infiltrat wieder auftrat. Auch in diesem Falle sieht Friedmann es für fehlerhaft an, eine Injektion zu machen.

Nach Goepel ist der beste und richtigste Zeitpunkt für die Behandlung, wenn ein Organismus zum ersten Male im Kampfe gegen die Bazillen versagt, wenn ein tuberkulöser Krankheitsherd manifest wird. Ähnlich äußern sich Deuel und Wege auf Grund ihrer Erfahrungen bei der Tuberkulose der Lungen. Für die Behandlung ungeeignet sieht Goepel Fälle mit allgemeiner Tuberkulose, mit multiplen, schweren tuberkulösen Herden und mit Kachexie an. Auch Friedmann sagt: „Selbstverständlich sind Fälle, die unaufhaltsam dem Tode entgegengehen, auch durch dieses Mittel nicht mehr zu retten".

Über die Frage der Unschädlichkeit und Spezifität des Friedmann'schen Mittels besteht bereits eine reiche Literatur. Friedmann hält sein Mittel auf Grund von Tierversuchen und von Impfungen, die er bei über 6000 Kranken ausführte, für durchaus unschädlich. Dagegen

hatte er bezüglich der Heilwirkung bei allen Formen der Tuberkulose glänzende Erfolge. Nicht allzu vorgeschrittene Fälle von Lungentuberkulose wurden nach seinem Berichte durch sein Mittel ausnahmslos schnell und fortschreitend günstig beeinflußt. Man hatte nach der Einspritzung förmlich den Eindruck einer Entgiftung des Körpers, die in einem Schwinden der subjektiven Beschwerden des Kranken zum Ausdruck kam. Das erste Symptom, das fortblieb, waren die Nachtschweiße, auch das Fieber, der Husten und die anderen zahlreichen Beschwerden eines Lungenkranken wichen sehr bald. Die physikalischen Krankheitserscheinungen besserten sich oder gingen zurück. Die Frage der Unschädlichkeit des Mittels fand lebhaften Widerspruch. Wolff, Rabinowitsch, Windrath und Biermann fanden das Präparat teilweise stark durch Kokken, die sich im Tierversuch teils als virulent teils als avirulent erwiesen, verunreinigt. Kaufmann hält auf Grund von Tierversuchen das Mittel für Warmblüter pathogen. Baumann und Wolff konnten keine immunisatorischen Wirkungen beim Meerschweinchen nachweisen. Treupel, Vulpius und Laubenheimer beobachteten nach der Injektion je einen Fall von schwerem Ikterus und Brauer, Gaugele und Schüßler, sowie Vulpius beschreiben Todesfälle im Anchluß an die Behandlung und warnen deshalb vor der Anwendung des Mittels. Diesen im Jahre 1914 gemachten Mitteilungen stehen neuere im letzten Jahre veröffentlichte Berichte von Deuel, Pape, Göpel, Palmié und zahlreichen anderen Autoren gegenüber, die bei keinem ihrer mit dem Friedmann'schen Mittel behandelten Fälle eine Schädigung nachweisen konnten. Auch Kruse, dem die Kontrolle des Mittels jetzt untersteht, bürgt für Reinheit des Präparates hinsichtlich der Verunreinigung durch Kokken sowie für seine

Unschädlichkeit für das tuberkuloseempfindliche Tier, das Meerschweinchen, bei dem er selbst durch riesige Dosen von Impfstoff keine Tuberkulose erzeugen konnte. Dem Mittel wird jedoch nicht nur seine Unschädlichkeit sondern auch jegliche spezifische Wirkung abgesprochen. So sagt Wolff: „Fasse ich nun alles zusammen, was ich im Laufe der Zeit klinisch, experimentell und in Röntgenbildern gesehen habe, so sind die Resultate der Friedmann'schen Behandlung außerordentlich wenig zufriedenstellende gewesen". Über Mißerfolge berichten ferner Brauer, Gaugele u. Schüßler, Scholz, Opitz, Windrath, Wichmann, Brösamlen, Schittenhelm und Wiedmann, Mannheimer und im letzten Jahre Strauch und Bingel. Simon bezeichnet seine Ergebnisse sogar als deprimierend. Klemperer und Karewski warnen vor der Anwendung, da das Mittel nicht ungefährlich sei und kein Heilmittel darstelle. Ebenso groß wie die Zahl der Gegner ist die Zahl der Anhänger, die im letzten Jahre zahlreiche Berichte über ausgezeichnete Erfolge geben wie Vogel, Kölliker, Thun, Pape, Baum, Palmié, Goepel, Kühne und andere. Immelmann sah Besserung des objektiven Befundes im Röntgenbilde, Charlemont und Wege hatten besonders gute Resultate in Anfangsstadien der Lungentuberkulose und Deuel kommt zu dem Schlusse, daß durch das Friedmann'sche Mittel frische Fälle und frische Exarzerbationen älterer Fälle von Lungentuberkulose günstig beeinflußt wurden, während sich bei schweren Fällen in einem hohen Prozentsatze günstige Heilerfolge zeigten.

Tuberkuloseheilsera.

Im Gegensatze zu den bisher genannten Mitteln, die eine aktive Immunisierung zu erzeugen bezwecken, wollen

die nachfolgenden Tuberkuloseheilsera eine passivere Immunisierung bewirken, d. h. sie wollen dem menschlichen Organismus bereits fertiggestellte Abwehrstoffe zuführen und so die Tuberkulose heilen. Versuche dieser Art gehen bis in das Jahr 1890 zurück. Die naivste Methode, wie Bandelier und Roepke sich ausdrücken, war wohl das Blut von vermeintlich immunen Tieren zu verwenden, doch machten auch viele Forscher wie Trudeau und Baldwin, Auclair, de Schweidniz, Prioleau und Paquin, Koch, Behring u. a. Versuche von Pferden, Eseln, Rindern, Meerschweinchen, Hühnern, Kaninchen usw. teils durch Behandlung mit Tuberkelbazillenkulturen teils mit deren Produkten ein Serum zu gewinnen, ohne jedoch zu einem befriedigendem Ergebnis zu gelangen. Zu erwähnen wäre vielleicht ein antitoxisches Serum von Niemann, das er durch Behandlung von Ziegen mit Tuberkulin gewann und das günstig gewirkt haben soll. Die jetzt am meisten angewandten Sera sind wohl die von Maragliano, Marmorek, Ruppel und Bruschettini. Die Wirksamkeit aller dieser Sera wird in Deutschland allerdings nur wenig anerkannt.

Maraglianos Heilserum. — Maragliano unterscheidet zweierlei Abwehrstoffe des Organismus im Kampfe gegen die Tuberkelbazilleninfektionen, von denen die einen gegen die Toxine, die anderen gegen die Bestandteile des Bazillus — die Tuberkelproteine — gerichtet sind. Er stellte deshalb ein doppelseitiges Serum her, indem er Pferde, Kühe, Kälber usw. sechs Monate lang durch Injektionen mit Filtraten virulenter, junger Tuberkelbazillenkulturen und mit einem wäßrigen Extrakt aus virulenten, abgetöteten Tuberkelbazillen immunisierte. Vertreter der Maragliano-Schule wie Mirwei, Sciallero, Marzagalli haben als Wirkung dieses Serums eine nekrobiotische Ver-

änderung der Tuberkelbazillen feststellen können, die ein prognostisch günstiges Zeichen für das behandelte Individuum sei. Livierato wies an experimenteller Tuberkulose nach, daß ein Fortschreiten der Infektion durch das Serum gehindert wird.

Maragliano empfiehlt zuerst eine passive und dann eine aktive Immunisierung bei der Behandlung der Tuberkulose und wendet sein Serum nur bei Anfangsstadien an, während es von seinen Schülern auch in vorgeschrittenen Fällen benutzt wird. Nach Schrumpf sind für die Behandlung alle Fälle möglichst reiner Tuberkulose der Lunge sowie auch anderer Organe geeignet, insofern sie nicht von vornherein einen rapid perniziösen Charakter annehmen. Die Behandlung muß nach seiner Angabe auch früh einsetzen und muß lange genug fortgeführt werden, am besten wird das Serum direkt in den Krankheitsherd — z. B. in die Pleurahöhle — injiziert sonst subkutan und zwar nach folgendem Modus: Erster Monat jeden zweiten Tag 1 ccm, dann 10 Tage Pause, zweiter Monat jeden zweiten Tag wechselnd 1 resp. 2 ccm, 10 Tage Pause, dritter und folgende Monate wie im zweiten Monat mit zehntägigen Pausen nach jedem Monat. Die Injektionsstelle ist manchmal leicht injiziert und schmerzhaft. In seltenen Fällen treten leichte Temperatursteigerungen auf, sonst wurden keine Schädigungen beobachtet.

Das Maragliano-Serum hat namentlich Anwendung in Italien gefunden, dort sind auch in neuerer Zeit angeblich gute Erfolge erzielt worden. So berichtet Romanelli, daß das Serum bei rektaler Anwendung stets gut vertragen wurde, daß es bei fieberhaften Kranken keine Temperatursteigerungen zur Folge hatte und günstig auf den Verlauf der Krankheit einwirkte. Auch Schrumpf empfiehlt das Serum sehr, zumal die Behandlung sehr einfach sei

und keine spezielle Übung erfordere wie die Tuberkulintherapie. In Deutschland, Frankreich und Rußland wird dem Maragliano-Serum jede spezifische Wirkung abgesprochen.

Marmoreks Antituberkuloseserum. — Das Marmorek'sche Serum ist wohl das Serum, das von den passiven Immunisierungsmitteln die größte Anwendung findet. Marmorek sieht in dem Tuberkulin eine Substanz, die auf die im Organismus vorhandenen Tuberkelbazillen in der Weise einwirkt, daß sie ein Gift absondern, welcher Vorgang klinisch in der Tuberkulinreaktion zum Ausdruck kommt. Diese Annahme findet Marmorek dadurch bestätigt, daß Gesunde auf Tuberkulin nicht reagieren, ebenso Tuberkulöse mit solch ausgedehntem Krankheitsprozeß, bei welchem die Bazillen ganz und gar vom Toxin umgeben sind, sodaß das Tuberkulin keinen Reiz mehr auf sie ausüben kann. In dem ausgeschiedenen Toxin aber erkennt er den für das Krankheitsbild am meisten verantwortlichen Faktor. Ein Tuberkuloseserum muß also, um wirksam zu sein, gegen diese Toxine möglichst starke antitoxische Eigenschaften haben. Marmorek fand nun, daß junge Tuberkelbazillen das Toxin am reichlichsten abscheiden, wenn sie in einer Glyzerinbouillon gezüchtet wurden, die mit Leberbrei und einem aus Kälbern durch Einspritzen von Meerschweinchenleukozyten gewonnenen leukotoxischen Serum versetzt ist. Durch Filtration solcher Kulturen gewann er das Toxin und immunisierte damit Pferde während mehrerer Monate zur Erzeugung eines antitoxischen Serums. Mit diesem Serum konnte er Kaninchen und Meerschweinchen vor Tuberkulose schützen. Wegen der bei Tuberkulose häufigen Mischinfektion mit Streptokokken verbesserte Marmorek sein Serum, indem er Pferde vor der Immunisierung mit Tuberkelbazillentoxin noch $2^1/_2$ Jahre lang mit den verschiedenen Strepto-

kokkenstämmen vorbehandelte. Marmorek erhält auf diese Weise ein Serum, das gegen die Tuberkuloseinfektion und gegen die Mischinfektion gerichtet ist.

Das Marmorek'sche Serum wurde anfangs subkutan injiziert, da es aber bei dieser Anwendungsweise öfter ziemlich starke Erscheinungen und allgemeine Reaktionen hervorrief, so empfahlen Hoffa, Frey u.a. das Mittel rektal zu applizieren. Ob auf diese Weise genügend Serum vom Organismus aufgenommen wird, ist noch nicht entschieden. Experimentelle Untersuchungen von Eschweg, Hamburger, Sternberg u. a. zeigen, daß Toxine rektal einverleibt nicht oder kaum zur Resorption gelangen. Henius ist dagegen auf Grund von Tierversuchen zu einer gegenteiligen Überzeugung gekommen. Nach Wolff-Eisner werden bei der subkutanen Methode an je acht einander folgenden Tagen 10—20 ccm injiziert, dann wird eine Pause von 8 Tagen eingeschoben, woran sich eine II. Serie in gleicher Weise schließt. Um die Erscheinungen der Serumkrankheit zu vermeiden oder herabzusetzen gibt Frey eine andere Methode an, bei der er auch unter Einschaltung von Pausen die Dosen von Tag zu Tag steigert. Oft ist es nicht möglich der eintretenden Nebenerscheinungen wegen die Serien durchzuführen, doch sollen nach Frey die Nebenerscheinungen allmählich ausbleiben, wenn man weiter spritzt. Bei der rektalen Applikation werden drei Serien von je 12—15 Injektionen von je 5 ccm mit Pausen von 2—3 Wochen zwischen den einzelnen Serien ausgeführt. Marmorek empfiehlt für den Anfang der Behandlung 2—3 intravenöse Seruminjektionen. Henius beginnt die Behandlung mit subkutanen Injektionen und führt diese solange durch, bis an der Injektionsstelle Jucken und Rötung auftritt, dann setzt er

die Kur mit rektalen Injektionen von 10 ccm täglich fort in einigen Fällen mehrere Monate hindurch.

Über die praktischen Erfahrungen, die mit dem Marmorek'schen Serum erzielt wurden, besteht eine reiche Literatur. Monod faßt in einem Berichte die Resultate von 38 Publikationen über 592 Fälle zusammen und kommt dabei zu folgendem Ergebnis: 1) Die Anwendung ist absolut unschädlich. 2) Eine Wirkung zeigt sich bei allen Formen der Tuberkulose. 3) Sie erstreckt sich auf funktionelle und physikalische Erscheinungen der Lungentuberkulose, ferner auf Schmerz, Eiterung und Fistelbildung. 4) In einer großen Anzahl von Fällen sind alle Symptome verschwunden, eine Heilung war in chirurgischen Fällen nicht selten, während man bei der Lungentuberkulose lediglich von einer Besserung sprechen kann. Eine weitere Zusammenstellung gibt Frey, sie erstreckt sich auf Arbeiten von 70 Autoren, von denen 59 günstige und 11 ungünstige Erfahrungen verzeichnen. Mongour hatte mit dem Marmorek'schen Serum sehr gute Resultate besonders bei akuten febrilen Formen, für eine Hauptbedingung hält er eine langfortgesetzte Behandlung. Mitchell sah in manchen Fällen eine auffallende Besserung allerdings ohne Änderung des physikalischen Befundes, ähnlich äußert sich Gaussel. Neuere günstige Berichte liegen aus der med. Klinik und Poliklinik der Charité Berlin von Klose, Henius und Rosenberg vor, von denen der letztere mittels Rektalinjektionen bei ambulanten Fällen, bei denen also eine Verbesserung der hygienisch-diätetischen Verhältnisse fortfiel, einen Rückgang oder doch wenigstens eine Besserung der subjektiven Beschwerden erzielen konnte. Ebenso groß wie die Zahl der Anhänger ist die der Gegner. Bacmeister und Penzoldt halten das Mittel zum mindesten für sehr zweifelhaft. Über

völlige Mißerfolge bei Lungentuberkulose berichten Mackenzie, Raudnitz, Rubinstein, Preleitner und zahlreiche andere Autoren.

Tuberkuloseserum Höchst. — Das Höchster Serum ist von Ruppel und Rickmann hergestellt und in die Therapie eingeführt worden. Die beiden Autoren halten das Herstellen eines Tuberkuloseserums durch Immunisieren gesunder Tiere für prinzipiell falsch, da nur tuberkulöse und tuberkuloseempfindliche Tiere imstande sind Antituberkulin zu erzeugen. Sie gewinnen daher ihr Serum von Rindern und Pferden, die durch intravenöse Injektionen mit lebenden Tuberkelbazillen tuberkulinempfindlich gemacht sind und dann mit abgetöteten Tuberkelbazillen und Tuberkulinpräparaten immunisatorisch behandelt werden. In dem auf diese Weise gewonnenen Serum findet sich nach Munk eine Anhäufung von Immunstoffen, insbesondere Opsonine, Präzipitine und Agglutinine. Das Serum soll imstande sein Tuberkulin seiner Giftigkeit für tuberkulöse Tiere vollkommen zu berauben.

Nach der Literatur zu urteilen hat das Mittel bisher nur wenig Anwendung gefunden. Nach Bandelier und Roepke ist das Serum bei leichten und schwereren Formen der Tuberkulose in Dosen von 25 ccm, die alle 4—6 Tage injiziert wurden, angewandt worden. Bei längeren Pausen ist auf die Vermeidung von anaphylaktischen Erscheinungen zu achten. Es ist dieses mit Erfolg dadurch geschehen, daß in diesen Fällen an demselben Tage, an dem die Hauptmenge injiziert wurde, eine kleine Dosis von 0,01—0,05 voraus eingespritzt worden ist. Sobotta injizierte das Serum mehrere Male in Dosen von 5—10 g ausschließlich bei Schwerkranken und glaubt gute Erfolge damit erzielt zu haben. Das Allgemeinbefinden besserte sich, der Appetit wurde stark angeregt und es wurden

sehr beträchtliche Gewichtszunahmen erzielt. Ein deutlicher Einfluß auf Fieber, Nachtschweiß und Lungenblutungen war jedoch nicht festzustellen. Zu einer gegenteiligen Ansicht ist Rolly gelangt, der bei 16 Leicht- und Mittelschwerkranken in keinem Falle einen besonderen Erfolg erzielen konnte. Verschiedentlich beobachtete er beträchtliche schmerzhafte Anschwellungen und Rötungen an der Injektionsstelle und höheres Fieber an dem nächsten oder übernächsten Tage nach der Injektion, einmal sah er sogar einen schweren Kollaps einige Stunden nach der Subkutaninjektion.

Bruschettini-Serum-Vaccin. — Bruschettini kam auf den Gedanken mit dem Serum einen Impfstoff zu vereinigen, d. h. eine langsame, aktive Immunisierung zu versuchen. Um die immunisierenden Eigenschaften des Tuberkelbazillus zu gewinnen, verwendet Bruschettini nicht auf Nährböden gewachsene, sondern im tierischen Organismus gezüchtete Bazillen. Diese so vorbereiteten Bazillen bilden das Material zur Injektion der serumproduzierenden Tiere und zu dem Vaccin, mit dem er das Serum verbindet. Das Präparat ist in letzter Zeit noch verbessert durch Vermehrung der antibazillären Stoffe des Serums und durch Erhöhung des Verhältnisses des Vaccins zum Serum zu gunsten des ersteren.

Bruchettini will mit seinem bereits in vielen Krankenhäusern Italiens geprüften Mittel, von dem er in 4—5—7tägigen Intervallen je 1 ccm intramuskulär injizierte, außerordentlich günstige Erfolge sowohl bei Lungentuberkulose als auch bei chirurgischer Tuberkulose erzielt haben, Angaben, die von Quarelli, Marsili, Fabiani bestätigt werden. Haupt sah im Tierversuch weder schützende noch heilende Wirkung.

Auch in neuerer Zeit sind von Vallée, Lanne-

longue, Sata, Rappin, Spronck u. a. Versuche gemacht worden, neue Heilsera zu gewinnen, doch haben diese Sera bislang noch keine Bedeutung erlangt. Mehnartos stellte ein Tuberkuloseserum contra Toxin Nr. IV her, das nach Günzel aus dem Serum zweier verschiedener Schlangenarten vermischt mit bestimmten Quantitäten Schafserum besteht, auch hiervon liegen nach Bandelier und Roepke noch keine zuverlässigen Untersuchungen vor. Miliani benutzte das Serum von Menschen, die eine tuberkulöse Serositis überstanden hatten, sowie das Exsudat selbst zu therapeutischen Injektionen, nachdem es lange Zeit der Sonnenbelichtung ausgesetzt war; er will gute Erfolge in Fällen von geschlossener Tuberkulose damit gesehen haben. Ruhemann, Massini, Wittgenstein, Hoffmann u. a. haben unabhängig von einander Versuche angestellt, Tuberkulose mit dem vom Patienten selbst stammenden Sputumfiltrat, das subkutan injiziert wurde, zu behandeln. Ruhemann geht dabei von dem Gedanken aus, daß antitoxische Stoffe im Sputum zwecklos ausgeworfen würden, während sie im Körper wertvolle Dienste leisten könnten. Mit einem entsprechend vorbehandeltem Präparate sah Ruhemann bei vorgeschrittener Tuberkulose Besserungen auftreten. Die markantesten Erscheinungen aber will er an den Tuberkelbazillen gesehen haben, die an Zahl abnahmen und Degenerationserscheinungen zeigten. Maragliano und seine Schüler haben in den letzten Jahren die Frage einer spezifischen Tuberkulosetherapie per os eingehend bearbeitet und wollen durch direkte Verfütterung von Blut und Milch immunisierter Tiere gute Resultate erzielt haben.

Bei dem Marmorek'schen Serum wurde bereits erwähnt, daß Marmorek wegen der bei der Tuberkulose häufig vorkommenden Mischinfektion mit seinem Tuberku-

loseserum ein gegen die Mischinfektion gerichtetes Serum verbindet. Auch zahlreiche andere Autoren sind der Ansicht, daß durch die Mischinfektion die spezifische Behandlung oft unwirksam gemacht oder erschwert wird. Unter anderen finden die gegen verschiedene Streptokokken gerichteten — polyvalenten — Seren von Meyer und Ruppel und von Menzer Anwendung.

Spenglers Tuberkulose-Immunblutbehandlung. — Ein Präparat, das zwischen den aktiv und passiv wirkenden Mitteln in der Mitte steht, ist der von Carl Spengler gewonnene I. K.-Immunkörper.

Spengler unterzog das Blut hochimmunisierter Tiere und Menschen einer Etappenaufschließung, d. h. er trennte das Blut in seine einzelnen Bestandteile. Spengler glaubt hierbei gefunden zu haben, daß alle spezifischen Antikörper am reichlichsten in der durch Haemolyse der roten Blutkörperchen gewonnenen Flüssigkeit vorhanden seien, sie waren selbst in starken Verdünnungen des Haemolysates nachweisbar. Das Spengler'sche Mittel wird von Kaninchen gewonnen, die gegen die verschiedenen vom Menschen gezüchteten Tuberkulinstoffe vorbehandelt sind. Nach Spenglers Angaben ist I. K. „saures tierisches Immunblut", es ist direkt giftbindend, antitoxisch, und deshalb antifebril und besitzt eine lytische, bakterienlösende, Eigenschaft. Much will durch Untersuchungen bewiesen haben, daß die Annahme Spenglers, daß die roten Blutkörper der Sitz und der Produktionsort der Immunsubstanzen seien, nicht zu Recht bestehe, nach seiner Angabe haben die roten Blutzellen mit der Immunität nichts zu tun.

Die Urteile über Spenglers I. K. lauten noch recht verschieden. Spengler berichtet über sehr günstige Erfolge mit seinem Mittel bei der Behandlung der Lungentuberkulose. Bei völlig hoffnungslosen Hektikern sah er

oft sogar nach kurzer Zeit eine Entfieberung eintreten, die Tuberkelbazillen verschwanden im Auswurf, selbst schwere Phthisiker können in Behandlung genommen werden. Bandelier und Roepke halten dagegen das Mittel nach jeder Richtung hin für völlig wirkungslos, sie sahen dagegen während der Behandlung öfter Schädigungen auftreten. Ebenso konnten Roth, Weintraud, Schäfer, Koch und viele andere Autoren keine günstigen Resultate erzielen, zum Teil konnten sie überhaupt keine spezifische Wirkung erkennen. Dagegen erklären Minet und Leclerq das I. K., wenn es vorsichtig angewandt wird, für ein wertvolles Adjuvans der Tuberkulosebehandlung, das weit besser vertragen wird als die Tuberkuline. Ebenfalls Fuchs und Wolfring bestreiten jede schädliche Nebenwirkung des I. K. und stellen fest, daß die mit I. K. erzielten Erfolge die Heilstätten und Tuberkulinbehandlung weit übertrifft. Die Wirkung zeigt sich in Gewichtszunahme, Entfieberung, Verschwinden der Tuberkelbazillen im Auswurf und Besserung des Lungenbestandes. Günstig äußern sich außerdem u. a. Jessen, Simon, Peters, Bergeron, Brauns auf Grund der Anwendung des I. K. bei der Lungentuberkulose Erwachsener.

Literatur.

Altstädt, Brauers Beitr. 31. H. 2.

Aufrecht, Lungenschwindsucht 13.

Bacmeister, Lehrb. d. Lungenkr. 16.

Bandelier u. Röpke, Lehrb. d. spez. Ther. u. Diag. d. Tbc. 18.

Baum, F., D. m. W. 18. Nr. 44.

Baumann, D. m. W. 14. Nr. 24.

Berg, Beitr. z. Kl. d. Tub. 16. Bd. 36, H. 2 u. Hygiene 78, H. 2.

Biermann, D. m. W. 14, S. 839.

Charlemont, M. m. W. 18, Nr. 40.

Deuel, M. m. W. 18, Nr. 28.

Deycke u. Altstädt, M. m. W. 13, Nr. 40 u. 17, Nr. 9.

— u. Much, M. m. W. 08, Nr. 40.

— u. Reschad Bey, D. m. W. 05, Nr. 13 u. 14 und 07, Nr. 3.

Friedmann, F., B. kl. W. 12, Nr. 47 u. 14. Nr. 30, D. m. W. 14, Nr. 25.

Fischel, W. kl. W. 18, Nr. 12.

Frey, M. m. W. 04, Nr. 44, W. kl. W. 05, Nr. 42, Zt. f. Tub. 08, Bd. 13, H. 8.

Gaugele u. Schüssler, D. m. W. 14, S. 836.

Goepel, D. m. W. 18, Nr. 6.

Henius u. Rosenberg, D. m. W. 13, Nr. 17.

Hetsch, Tuberkulose 16 (Spez. Path. u. Ther. innerer Kr. v. F. Kraus u. T. Brugsch).

Hoke, W. kl. W. 18, Nr. 50.
Hoffa, B. kl. W. 06, Nr. 44. 07, Nr. 20.
Immelmann, B. kl. W. 18, Nr. 33.
Jessen, Zt. f. Tub. 15, Bd. 24, H. 3.
Karfunkel, B. kl. W. 12, Nr. 47.
Karewski, B. kl. W. 14, Nr. 22.
Kaufmann, Beitr. z. Kl. d. Tub. Bd. 32, H. 2.
Klemperer, Th. d. Geg. Jan. 13 u. Juli 14.
Klose, Inaug.-Diss. Berlin 11.
Kraus, F. D. m. W. 18, Nr. 52.
Kruse, D. m. W. 18, Nr. 6.
Kühne, W. B. kl. W. 18, Nr. 7.
Kwasek u. Tancré, D. m. W. 18, Nr. 7.
Löwenhardt, D. m. W. 18, Nr. 48.
Marmoreck, B. kl. W. 03. Nr. 47. 07, Nr. 20.
Mannheimer, New York, Record Juni 7. 13.
Mitchell, Brit. med. journ. 12, Nr. 2667.
Monod, Akad. d. Med. Jan. 07.
Mongour, B. kl. W. 11, S. 1536.
Much, M. m. W. 09, Nr. 39.
Munk, M. Kl. 12, Nr. 18.
Müller, W. (Hamburg). W. kl. W. 17, Nr. 5.
— — (Sternberg). M. m. W. 15, Nr. 41 u. 18, Nr. 45.
Opitz, Zeitschr. f. Kinderh. 12. H. 1.
Palmie, D. m. W. 18. Nr. 15.
Pape, M. m. W. 18. Nr. 28.
Penzoldt, Handb. d. ges. Th. Bd. III, 10.
Petruschky, Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderh. 12.
Rabinowitsch, D. m. W. 14. Nr. 14.
Römer u. Berger, D. m. W. 16. Nr. 21.
Rolly, Th. d. Geg. 12, Nov.
Ruhemann, Zeitschr. f. Tub. Bd. 19, S. 54.
Ruppel, D. m. W. 13. Nr. 50.

Schittenhelm u. Wiedemann, M. m. W. 14. Nr. 21.
Scholz, M. Kl. 14. Nr. 23.
Schrumpf, Th. d. Geg. 13. März.
Simon, Beitr. z. kl. Chir. Bd. 95, H. 3. B. kl. W. 14, Nr. 34.
Sobotta, Zeitschr. f. Tub. Bd. 17, H. 6 und Schmidt Jahrb. 13.
Stähelin, Jahrb. f. ärztl. Fortb. 13 II.
Strauch u. Bingel, D. m. W. 18. Nr. 13.
Thun, Ther. Monh. 18, Nr. 4.
Treupel, M. Kl. 14, Nr. 17.
Vogel, M. m. W. 18. Nr. 48.
Vulpius u. Laubenheimer, D. m. W. 14. Nr. 10.
Wege, B. kl. W. 18. Nr. 34.
Wichmann, Derm. Wochenschr. 14. Bd. 59. Nr. 32.
Windrath, M. K. 14. Nr. 22.
Wolff, B. kl. W. 14. Nr. 32.
— -Eisner, Handb. d. Serumther. 10.

Lebenslauf.

Ich, Paul Ferdinand Friedrich Webering, wurde am 27. X. 1889 in Lüchow als Sohn des Gerichtssekretärs Herm. Webering geboren. Nach Absolvierung des Gymnasiums Georgianum in Lingen a./Ems besuchte ich die Universität Münster i./W. und nach der Vorprüfung die Universität Göttingen. Vom 4. Aug. 14—1. II. 19 befand ich mich im Heeresdienste. Die ärztliche Prüfung bestand ich am 26. Mai 17 in Göttingen.